

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANTES

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

140

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LASSALLE Jean

Né le 13 Juin 1931

Présentée et soutenue publiquement le 19 Novembre 1958
Mention Honorab

CYCLOSERINE

et

TUBERCULOSE PULMONAIRE

Expérience Personnelle

Président : Professeur VERAN Paul

LA ROCHE-SUR-YON
HENRI POTIER, IMPRIMEUR-ÉDITEUR
15, rue Lafayette, 15

1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANTES

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 40

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LASSALLE Jean

Né le 13 Juin 1931

Présentée et soutenue publiquement le

19 novembre 1958
Mention Honorable

CYCLOSERINE

et

TUBERCULOSE PULMONAIRE

Expérience Personnelle

Président : Professeur VERAN Paul



LA ROCHE-SUR-YON
HENRI POTIER, IMPRIMEUR-ÉDITEUR
15, rue Lafayette, 15

1958

Doyen-Membre du Conseil de l'Université :

M. R. AUVIGNE

Directeur Honoraire de l'Ecole :

M. G. SOURDILLE

Professeurs Honoraires :

MM. FAVREUL, LASAUSSE, GUERITHAULT, GUEGUEN

Professeurs

Section de Médecine

COURS	MM.
Anatomie	PICHAT (Ed.)
Histologie	TUSQUES (J.)
Physiologie	{ BOUTELIER (A.)
	{ VIOLETTE (F.)
Physique Médicale	DALLONGEVILLE (M.)
Chimie Médicale	NORDMANN (Jo.)
Anatomie pathologique	KERNEIS (J.-P.)
Bactériologie	BALLET (B.)
Parasitologie	ROUSSEAU (Ch.)
Médecine expérimentale	BOUTELIER (A.)
Obstétrique	{ LEROUX (M.)
	{ HOULNE (P.)
	{ MOUSSEAU (M.)
Pathologie chirurgicale	MALVY (P.)
	{ NEDELEC (P.)
	{ GIROIRE (J.)
Pathologie interne	{ GUILLON (J.)
	{ HOREAU (J.)
Pathologie exotique	BLONDEL (A.)
Pharmacologie	MONNET (R.)
Hygiène	BALLET (B.)
Thérapeutique	VERAN (P.)
Médecine sociale et Médecine du Travail. {	PERRIN (P.)
Médecine légale	{ DUMORTIER (L.)

TRAVAUX PRATIQUES

Anatomie (Ostéologie et Dissection) ..	KROPFF (G.)
Physiologie	N.
Histologie	GANRY (Cl.)
Physique Médicale	DALLONGEVILLE (M.)
Bactériologie	TRICHEREAU (R.)
Parasitologie	POISBEAU M ^{me}
Pharmacologie	{ MOUSSEAU (M.)
Médecine opératoire	

CLINIQUES

Clinique médicale A	PICARD (R.)
Clinique médicale B	BOQUIEN Yves
Clinique chirurgicale A	MIRALLIE iCh.)
Clinique chirurgicale B	BUREAU (R.)
Clinique urologique	AUVIGNE (R.)
Clinique obstétricale	LEROUX (M.)
Clinique ophtalmologique	LEGRAND (J.)
Clinique dermatologique	BUREAU (Y.)
Clinique médicale infantile	GRISLAIN (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	BARON (F.)

CLINIQUES ANNEXES

Radiologie	TARDIVEAU (J.)
Psychiatrie	CORMAN (L.)
Neurologie	GIROIRE (H.)
Stomatologie	LANDAIS (P.)

Section de Pharmacie

COURS

Zoologie et Parasitologie	ROUSSEAU (Ch.)
Minéralogie et Chimie-Physique	{ CHENEAU (R.)
Chimie Minérale	
Botanique	FOUCAUD (A.)
Biologie générale - Physiologie	POISBEAU M ^{me} (J.)
Pharmacie chimique	PLOQUIN (J.)
Matière médicale	MONNET (R.)
Pharmacie galénique	LE POLLES (Ch.)
Chimie analytique	LOUSSOUARN (E.-P.)
Toxicologie	BOUDENE (Cl.)
Cryptogamie	FOUCAUD (A.)
Chimie biologique et pharmacodynamie.	STEPHAN (Y.)
Microbiologie et Hygiène	BALLET (B.)
Hydrologie	MONNIER (Em.)
Législation - Déontologie	JARDIN (P.)

TRAVAUX PRATIQUES

Chimie générale	BRUNEAU (Y.)
Chimie analytique	VEILLON (G.)
Micrographie - Parasitologie	POISBEAU M ^{me} (J.)
Chimie biologique - Toxicologie - Bromatologie	DROUARD (M.)
Microbiologie	TRICHEREAU (R.)

Section de P.C.B.

COURS

Physique	BOULLOUD (A.)
Chimie	GRILLOT (Ed.)
Biologie animale	VAUGIEN (L.)
Biologie végétale	EYME (J.)

TRAVAUX PRATIQUES

Physique	CORNETEAU (H.)
Chimie	LEMAITRE (R.)
Biologie végétale	DIBERZO (A.)

Secrétaire : R. GUINEL





Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL VERAN

Médecin des Hôpitaux de Nantes

Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes

Membre Correspondant de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
Thèse. Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES :

Hommages respectueux

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-F. MORINEAU

Médecin Phtisiologue de l'Hôpital de La Roche-sur-Yon

Qui a bien voulu nous aider de ses précieux conseils pour la réalisation de cette Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre attachement et de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE NANTES

A MESSIEURS LES CHIRURGIENS ET MÉDECINS
DE L'HOPITAL DE LA ROCHE-SUR-YON

Qui nous accueillirent dans leur Service

En témoignage de reconnaissance pour la bienveillance
qu'ils nous ont toujours prodiguée.

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde affection
et de ma vive reconnaissance.

A MA FEMME

Fidèle compagne des heures claires et sombres
qui a accepté et surmonté les difficultés
inhérentes à la vie d'étudiant.

A MES CHERS ENFANTS

A MES FRÈRE ET SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

INTRODUCTION

Nous avons effectué ce travail au Centre Hospitalier Départemental de La Roche-sur-Yon (Vendée) dans le Service de Phtisiologie dirigé par M. le Professeur BOUTELIER, assisté de M. le Docteur MORINEAU. Ce service comporte 91 lits (50 hommes, 41 femmes et enfants) et le tableau ci-dessous donne une idée de son importance par rapport à l'ensemble des Services hospitaliers au cours de ces trois dernières années.

Tableau

	Nombre lits Hôpital	Nbre lits Pht		Journées réalisables		Journées réalisées		Durée moyenne séjour Phtisie	Pourcentage occupation	
		H	F-E	Hôpital	Phtisie	Hôpital	Phtisie		Hôpital	Phtisie
1955	703	50	41	256.595	33.215	187.757	33.197	118 jours	73,17 %	100 %
1956	714	50	41	260.610	33.215	192.695	31.154	116 jours	77,22 %	93,79 %
1957	714	50	41	260 610	33.215	186.230	26.238	122 jours	71,45 %	78,99 %

Bien que le début de cette étude remonte à septembre 1956, elle ne porte au total que sur 44 observations. A cela, plusieurs causes peuvent être données, mais la raison majeure est notre fidélité aux antibiotiques usuels, ce qui nous conduisit à n'utiliser la Cyclosérine, à une exception près, que chez ceux qui ne pouvaient plus bénéficier des autres thérapeutiques. Soit parce qu'elles étaient l'objet d'intolérance, soit parce qu'elles étaient inefficaces. Depuis un an, l'administration de la Cyclosérine est devenue plus courante mais dans notre esprit comme dans nos prescriptions, elle n'a supplanté ni la Streptomycine, ni le PAS, ni l'Isoniazide.

Les résultats obtenus après le traitement seront envisagés en fonction de :

1. L'ancienneté des lésions ;
2. La conduite du traitement ;
3. La durée de ce traitement ;
4. La courbe pondérale, la bacilloscopie, la radiographie ;
5. Les incidents constatés.

Ceci nous permettra, outre un tableau récapitulatif, de tirer nos conclusions, chaque malade, après traitement, étant placé dans l'une des catégories suivantes :

Amélioration d'ensemble

Amélioration partielle

Etat stationnaire

Aggravation

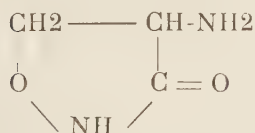
en fonction de critères clinique, biologique, bactériologique et radiologique.

CHAPITRE I

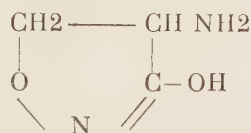
LA CYCLOSÉRINE

HISTORIQUE :

Elle a été extraite au cours de l'année 1954 par HARNED et KROPPS aux U.S.A., à partir de cultures de *Streptomyces orchidaceus*. Ce nouvel antibiotique possédait des fonctions basiques et des fonctions acides, ces derniers en majorité. Par isolement et cristallisation fut obtenue une poudre blanche, soluble dans l'eau, de poids moléculaire faible (102) et dont le point de fusion se situait à 155° centigrades. Le nom de Cyclosérine est dû à la formule développée. Deux schémas sont possibles, la formule brute étant $C_3 H_5 N_2 O_2 Ag$.



4-amino 3 isoxazolidone



4-amino 2 isoxasoline-3-ol

A la même époque, HARRIS et Coll. d'une part, SCHULL et SARDINAS d'autre part, isolaient respectivement l'oxamycine à partir de *Streptomyces garypholus* et le PA 94 à partir de *Streptomyces lavendulae*, corps chimiquement superposables à la Cyclosérine.

ABSORPTION ET EXCRÉTION :

La Cyclosérine présente un grand avantage : elle est active par voie orale et, si son absorption est moins rapide ainsi que par voie parentérale, en définitive les concentrations sanguines diffèrent peu.

En moins d'une heure, le médicament passe dans le sang puis gagne les humeurs et les tissus (CCR, bile, lymphe, liquide pleural). On en trouve également dans le lait, l'expectoration, le liquide amniotique. L'élimination urinaire commence au

bout d'une demi-heure et est importante. Le maximum est atteint vers la huitième heure mais des taux suffisants sont encore observés quarante-huit heures après. Diverses espèces animales furent utilisées pour ces recherches, mais plus spécialement le chien. Les résultats furent identiques et ultérieurement confirmés par l'expérimentation chez l'homme. Il faut citer les travaux de ANDERSON et Coll., CONZELMANN, NAIM, EPSTEIN, BARON et MULINOS.

TOXICITÉ :

Elle fut étudiée d'abord sur l'animal puis sur l'être humain.

— *Toxicité aiguë* : Elle est faible chez l'animal et comparable à celle de la Pénicilline G. Chez le rat une dose de 5 grs/kg est bien tolérée. Même conclusion chez le cobaye et le chien avec 2 grs/kg, à part quelques vomissements parfois signalés. En ce qui concerne la dose léthale DL 50 (entraînant la mort chez 50 % des animaux) les recherches d'ANDERSON (tableau ci-contre) ont prouvé qu'elle était toujours supérieure à 1 gr/kg.

Toxicité chronique : Chez tous les animaux, les troubles majeurs sont rares. Avec des doses journalières de 50 mmgrs/kg, on note souvent une chute pondérale de courte durée avec retour à la normale malgré la poursuite du traitement. Parfois aussi anémie passagère.

Chez l'homme malheureusement, la toxicité est plus importante. Toutes les analyses effectuées en cours de traitement montrent qu'il n'y a pas d'action néfaste sur la moelle osseuse, les reins, le foie, mais que les incidents constatés correspondent à une action sur le système nerveux central, les troubles observés pouvant revêtir plusieurs aspects : excitation neuro-psychique, dépression mentale, parfois épisodes convulsifs.

Animal	Voie	D. L. 50
Souris	I. V.	1,81 gr./kg.
	S. C.	2,8 »
	Orale	3,29 »
Rat.	S. C.	> 3 »
	Orale	> 5 »
Cobaye	S. C.	> 1 »
	Orale	> 2 »
Chien.	Orale	> 2 2

ACTION BACTÉRIOSTATIQUE :

— *Germes banaux* : Assez peu active in vitro en comparaison des autres antibiotiques, la Cyclosérine a, in vivo, une action anti-infectieuse bien plus nette. Elle a été bien étudiée par WELSCH et Coll. Ils ont montré que la Cyclosérine agit sur un spectre microbien très large englobant toutes les bactéries connues et même certains virus (celui de l'herpès en particulier). Seules les maladies vénériennes (gonococcie et maladie de Nicolas Favre) sont peu influencées. Mais son action est particulièrement nette sur les affections urinaires où, avec le collobacille, voisinent souvent staphylocoque, protéus, entérocoque.

— *Bacille tuberculeux* : Le *Mycobacterium tuberculosis* est très sensible in vitro à la Cyclosérine, tant les souches virulentes que celles déjà résistantes à d'autres antibiotiques, que les bacilles tuberculeux animaux (travaux de CUMMINGS, PATNODE, HUDGINS, WOLINSKY).

In vivo par contre, la Cyclosérine est incapable de protéger l'animal contre l'infection tuberculeuse. Chez le lapin, la souris, le cobaye, COLETOS, GERNEZ-RIEUX, CUCKLER n'ont trouvé qu'un effet thérapeutique très faible et pour des doses très fortes, par exemple 100 mmgr/jour chez le lapin.

Pourtant son action est indéniable chez le chimpanzé et chez l'homme. Il semble que la meilleure explication actuelle de ce paradoxe soit due à COLETOS. Elle fait intervenir la différence de fonctionnement de l'appareil excréteur des espèces envisagées. En effet, l'efficacité de la Cyclosérine est fonction de sa concentration dans le sang et de la prolongation de ce taux dans le temps, d'où importance de sa clearance qui doit être la plus basse possible. C'est effectivement chez l'homme et le chimpanzé que cette clearance est la plus basse (30 cm³) d'où les meilleurs résultats obtenus.

MODE D'ACTION :

De nombreuses hypothèses sont en présence. Pour WELSCH, la Cyclosérine serait transformée dans l'organisme en une substance plus active. Pour LEVI-VALENSI elle agirait en modifiant le mode de vie et de reproduction du bacille de Koch.

De toute façon, il semble bien que, sous l'action de la Cyclosérine, le bacille ne se développe plus, perde son acidorésistance et se désintègre (BARCLAY et RUSSE).

CHAPITRE II

INDICATIONS

En 1956, au début de ce travail, nous nous sommes heurtés à des difficultés tant morales que matérielles.

Morales tout d'abord. Les premières publications concernant la Cyclosérine paraissaient en France, notamment celles de RAVINA et PESTEL. Elles montraient en général l'intérêt de cette nouvelle médication antituberculeuse et anti-infectieuse mais insistaient sur la toxicité du produit et la nécessité de pratiquer un électroencéphalogramme avant tout début du traitement. Certaines étaient plus pessimistes encore. Voici en particulier les conclusions d'une investigation clinique coopérative du Service de Santé des U.S.A. (Amer. Rev. Tuberc. 74, 196.209, août 1956) :

« La Cyclosérine ne doit pas être employée initialement, avant les autres médicaments. Peut-être son emploi à des doses faibles, en combinaison avec d'autres antibiotiques, mérite-t-il d'être étudié. Son rôle semble se préciser peu à peu : médicament toxique, assez peu actif, mais pouvant rendre quelques services quand les autres traitements sont impossibles ou ont échoué. »

Le Centre hospitalier ne possédant pas d'électroencéphalographie, nous hésitions à soumettre nos malades à un tel traitement. Sachant que tout médicament nouveau provoque des mouvements de méfiance si le pourcentage de succès ne s'établit pas à 100 %, mais soucieux également de ne pas utiliser peut-être un autre Stalidon, nous ne nous sommes décidés qu'en octobre, réservant toutefois ce médicament aux vieux tuberculeux résistants à toute autre thérapeutique.

C'est alors qu'ont débuté les difficultés matérielles. Approvisionnement difficile les premiers mois, malgré la compréhension des Laboratoires Roche. Difficultés aussi, pour l'étude in vitro de la résistance bactérienne, dues aux milieux de culture. Dans les milieux solides avec incorporation en masse de la Cyclosérine, comme dans les milieux liquides, il se produisait une détérioration de l'antibiotique soit au moment de la

coagulation ou dans les semaines suivantes, soit lors d'un stockage prolongé, soit enfin dans certaines conditions de PH. La technique d'imprégnation en surface d'un milieu de culture solide, déjà appliqué par COLETSOS pour les autres antibiotiques, et utilisée actuellement par la majorité des auteurs n'était pas encore au point. VERAN préfère utiliser la Cyclosérine dissoute dans l'eau distillée puis stérilisée par filtration sur bougie Chamberland. Mais cette solution doit toujours être préparée extemporanément, la Cyclosérine en solution liquide étant instable et perdant les trois-quarts de son activité après une semaine de glacière.

Ces difficultés se sont aplanies avec le temps et nous avons u élargir nos indications.

MALADES ETUDIÉS :

Parmi nos 44 malades, se trouvent 35 hommes et 9 femmes. Le plus jeune a 19 ans, le plus âgé 65 ans. L'âge moyen s'établit autour de 47 ans. Tous ces malades étaient hospitalisés dans le Service de Phtisiologie mais certains ont pu poursuivre leur traitement à domicile, ou en sanatorium. Notre recrutement étant avant tout rural, nous trouvons parmi eux 20 cultivateurs, les autres occupant d'ailleurs des emplois subalternes (chauffeur, femme de ménage, manœuvres, cantonniers, etc...).

TRAITEMENTS ANTÉRIEURS :

22 malades, soit 50 % avaient reçu auparavant des doses considérables des médications classiques, certains parmi eux ayant subi de plus des interventions chirurgicales (thoracoplastie, extra musculo-périosté).

9 malades étaient déjà sous traitement antibiotique depuis au moins un an.

Les 13 autres n'avaient reçu des antibiotiques que pendant quelques semaines à quelques mois, un seul, une femme (Observation n° 32) ayant été mis directement au traitement par la Cyclosérine.

ANTÉCÉDENTS :

Sur les 35 malades de sexe masculin nous avons pu relever un éthylisme plus ou moins prononcé (plutôt plus que moins) dans 23 cas soit 65 %. Chez ces malades, alcooliques invétérés, indisciplinés, comprenant mal la nécessité de se soigner, encore plus de se reposer, les épreuves hépatiques habituelles (Hanger Gros, Mac Lagan) étaient franchement perturbées.

Nous rappelons qu'aucun encéphalogramme n'avait été pratiqué.

FORMES DE TUBERCULOSE :

23 malades étaient porteurs de lésions anciennes chroniques. 9 seulement correspondaient à une tuberculose traitée depuis plus d'un an et aggravée par une reprise d'évolution. Dans 13 cas enfin il s'agissait d'une tuberculose récente (moins d'une année). On constatait des lésions bilatérales dans 78 % des cas. L'état général était médiocre et la bacilloscopie positive, avant la mise sous Cyclosérine, chez 41 malades, soit 93 % des cas.

CONDUITE DU TRAITEMENT :

Le médicament utilisé fut la D. Cyclosérine Roche.

Avant de commencer le traitement, le malade était examiné cliniquement (tension artérielle, auscultation cardiaque, examen des réflexes) et interrogé sur ses antécédents (convulsions, épilepsie). Nous n'avons pu éliminer ceux qui s'étaient adonnés (et le continuaient) à la boisson car ils représentaient la majorité des individus pouvant bénéficier de ce nouveau traitement. Enfin une vitesse de sédimentation fut pratiquée ainsi qu'un examen bacilloscopique de l'expectoration.

Nous avons toujours observé une posologie progressive (1, 2, 3, 4 capsules). La dose de 1 gr, atteinte vers le huitième-dixième jour, n'a jamais été dépassée. Chez certains malades des deux sexes elle n'a même jamais été atteinte soit que le poids du sujet fut inférieur à 60 kgs, soit que l'état général fut trop mauvais, soit à cause de l'apparition d'intolérance et d'incidents avec 1 gr/j. alors qu'une dose de 0 g 75 était très bien supportée.

La dose quotidienne était répartie en autant de prises qu'il y avait de capsules à ingérer et chaque malade recevait en même temps 10 cg de phénobarbital par jour, à raison de 5 cg matin et soir.

Dans 29 cas la Cyclosérine a été donnée seule. Elle a été associée à l'INH dans 7 cas, à la Streptomycine dans 3 cas, à l'INH et à la Streptomycine dans 2 cas, au PAS et à l'INH dans 2 cas, à l'Isorilone dans 1 cas.

CRITÈRES CLINIQUE, BIOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIQUE, RADIOLOGIQUE, CLINIQUE :

Les tests d'amélioration clinique ont porté chez certains malades fébriles sur la normalisation de la température, chez tous les malades sur le gain pondéral.

Biologiquement, seule fut étudiée la vitesse de sédimentation.

La première fut pratiquée au début du traitement puis quatre autres dans les trois premiers mois de traitement. Après trois mois, elle n'était plus demandée que sporadiquement. L'amélioration biologique consista donc en la normalisation de cette vitesse de sédimentation.

Bactériologiquement l'amélioration porta sur la négativation de l'expectoration (examen direct). Mais certaines se révélèrent ensuite positives aux cultures (5 sur 20, soit le quart).

Radiologiquement, les améliorations furent faciles à mettre en valeur dans la majorité des cas de tuberculoses récentes, plus difficiles pour les tuberculeux chroniques à lésions bien souvent remaniées, et d'interprétation difficile.

En conclusion, d'après ces quatre critères, les malades purent être répartis en plusieurs catégories :

Aggravations et états stationnaires ;

Améliorations d'ensemble ou partielles, les AE portant à la fois sur les plans clinique, biologique, bactériologique et radiologique ; les AP portant sur un ou plusieurs de ces mêmes plans, à l'exception de l'un d'eux au moins.

CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE ET RÉSULTATS

TRAITEMENT PAR LA CYCLOSÉRINE SEULE ET ASSOCIÉE

avec le détail de quelques observations
démonstratives.

(1) **Tuberculoses chroniques** : 22 malades.

OBSERVATION N° 37

MAR... Louis, 65 ans. Début de la tuberculose en 1951. Première rechute en 1953. Quitte l'Hôpital avant sa guérison au début de l'année suivante. Traité jusqu'alors par une chimiothérapie associée. Rentre dans le service en janvier 1957, toujours bacillifère, pesant 54 kgs. La radiographie, peu modifiée, montre l'existence d'un système cavitaire ancien du sommet droit et une ulcération d'apparition plus récente au sommet gauche. *La Cyclosérine est prescrite seule.* Par cures discontinues représentant 60 semaines de traitement, avec une dose journalière maximum de 0 g 75, le malade a pris, en mai 1958, 250 grs de Cyclosérine. Il pèse 56 kgs, son expectoration est négative (examen direct). La radiographie montre un nettoyage des opacités et la réduction importante des cavernes (2/3). Actuellement le malade est toujours sous traitement par la Cyclosérine. L'amélioration se poursuivra-t-elle aussi favorablement ? De nouveaux bilans seront nécessaires après des périodes de recul suffisantes.

Conclusion : Amélioration d'ensemble.

OBSERVATION N° 19

BRO... Marcel, 49 ans. Début de la tuberculose en 1953, révélée par une hémoptysie. Traité jusqu'en 1955, jusqu'à une stabilisation des lésions. En février 1957 apparition d'une image cavitaire

du sommet gauche. Le malade a une bacilloscopie négative et pèse 86 kgs. Mais il présente une dyspnée permanente avec accès parovystiques. L'examen fonctionnel respiratoire pratiqué à Nantes en avril 1957 amène à renoncer à un projet de thoraco-plastie gauche et l'on commence la *Cyclosérine seule*. En 20 semaines de traitement, le malade en a absorbé 130 grammes, son expectoration restant négative (examen direct et cultures). Il a pris 16 kgs et on assiste à une régression progressive puis à la disparition tomographique de la cavité apicale gauche. Après 2 cobayes indemnes de lésion tuberculeuse et un recul de dix mois, il semble que l'on puisse porter pour ce malade un pronostic de guérison.

Conclusion : Amélioration d'ensemble et guérison.

OBSERVATION N° 16

Pas... Valentin, 64 ans. Première manifestation de l'imprégnation tuberculeuse en 1952. Stabilisation obtenue mais rechute en 1955. Traité par une chimiothérapie associée à un pneumopéritoine. En septembre 1956 le malade pèse 70 kgs ; il est bacillifère et la radiographie montre une importante cavité du sommet droit avec des images reticulonodulaires bilatérales. En 68 semaines de traitement par la *Cyclosérine seule* dont il a reçu 416 grammes, le malade a pris 5 kgs ; ses examens de crachats restent positifs. Radiographie et tomographies : impression de soufflage et détersion de la cavité apicale droite. Ce malade est toujours sous Cyclosérine.

Conclusion : Amélioration partielle.

OBSERVATION N° 33

Pou... Henri, 49 ans. Est réformé à 100 % pour tuberculose pleuro-pulmonaire depuis 1948 avec persistance d'une fistule broncho-pleurale. Aucun traitement n'a pu rendre son expectoration négative, un antibiogramme ayant montré la résistance de ses bacilles à tous les antibiotiques usuels. Un an de traitement par la *Cyclosérine seule* à petites doses (il n'en a pris que 100 grs en 52 semaines) ne donne aucun résultat si ce n'est une négativation *passagère* de l'expectoration. Ce malade est actuellement traité avec l'Isoniamyl.

Conclusion : Aucun résultat.

OBSERVATION N° 21

ALL... Louis, 55 ans. Le début de sa tuberculose remonte à 1951. Il est traité par les antibiotiques usuels puis une thoraco-plastie droite en deux temps est faite à Angers en 1952. En

1956 le malade est hospitalisé dans notre Service. L'état général est médiocre, le poids à 73 kgs, l'expectoration bacillifère et la radiographie montre un aspect réticulé du sommet G ainsi que des images d'interprétation difficile sous le collapous droit (peut-être persistance d'une fente résiduelle). Après 9 semaines de traitement pendant lesquelles il a reçu 53 grs de *Cyclosérine* seule, le malade quitte le Service. L'état général est excellent, le poids à 86 kgs (+ 13), les bacilloscopies négatives (examen direct) ainsi que cultures et inoculations au cobaye ; la radiographie standard et les tomographies ne montrent aucune image suspecte depuis plus d'un an.

Conclusion : amélioration d'ensemble et stabilisation.

OBSERVATION N° 11

Poi... Léon, 43 ans. Le début de sa tuberculose remonte à 1952. Présentait alors des images réticulonodulaires des deux champs pulmonaires avec ulcérations multiples surtout au sommet gauche. Le traitement antibiotique mis en œuvre est complété en 1953 par un extra-pleural gauche avec adjonction de 24 billes, dont 6 pleines. Le malade est alors perdu de vue pendant trois ans car il refuse tout examen et tout soin depuis que son carnet d'A.M.G. ne lui a pas été renouvelé (par mesure disciplinaire). Il fume et boit énormément. Il rentre dans le Service en mai 1956. Très mauvais état général, expectoration bacillifère, poids à 59 kgs. La radiographie montre des images suspectes sous l'extra pleural gauche et des opacités non homogènes à droite avec ulcération. Un antibiogramme atteste quelques mois plus tard de la résistance du bacille au PAS et à la Streptomycine. On associe donc la *Cyclosérine* (1 g/jour) à l'*INH* (6 comprimés). Un an plus tard le malade qui a pris 250 grs de *Cyclosérine* a un état général satisfaisant. Il pèse 75 kgs ; les bacilles ne sont plus retrouvés depuis janvier 1957. A la radiographie, le système cavitairé du sommet droit régresse puis prend le type bulleux. Ce malade est décédé accidentellement à Chantonnay (catastrophe ferroviaire).

Conclusion : Amélioration d'ensemble.

OBSERVATION N° 28

BAU... Fernande, 56 ans. A présenté une granulie en 1951. En 1952 nouvelle hospitalisation car une cavité sous claviculaire gauche est apparue au sein d'une condensation bien limitée. Jusqu'en novembre 1956 la malade est traitée presque continuellement par les antibiotiques usuels ou leurs dérivés mais son expectoration reste positive. On associe alors la *Cyclosérine* à l'*INH*. Actuellement, en plusieurs cures discontinues la malade

a reçu 220 grs de Cyclosérine. L'état général est excellent, l'expectoration négative. La condensation ulcérée initiale a fait place à un système bullo-emphysémateux, dont il est *prématuré* d'affirmer la complète détersion caséuse. Le recul est actuellement insuffisant pour conclure à une amélioration solide et durable et il est prématuré de parler simplement de stabilisation. Pourtant, chez cette malade nous n'avons pas assisté à la reprise évolutive du « 5^e mois » signalée par beaucoup d'auteurs.

Conclusion : Amélioration partielle.

(2) Tuberculoses traitées depuis plus d'un an : 9 malades.

OBSERVATION N° 35

REM... Gabriel, 49 ans. Sa tuberculose est découverte en janvier 1955 : lésions ulcéronodulaires bilatérales, plus importantes à gauche. Jusqu'en octobre 1956 il est traité par une chimiothérapie triple en associations diverses avec, en novembre 1955 une thoraco supérieure gauche (6 côtes) et un extra musculo périosté devant les septième et huitième côtes, avec 24 billes (6 pleines en bas, 18 creuses en haut). En novembre 1956, persistance d'une fente résiduelle sous le collapsus gauche et aspect réticulé du poumon droit. Le malade est bacillifère et pèse 69 kgs. La *Cyclosérine* est alors administrée *seule* à la dose de 1 gr pro die. En avril 1957, après 25 semaines de traitement, le malade a pris 135 grs de Cyclosérine. Il a gagné 3 kgs, n'est plus bacillifère et la radiographie montre une amélioration nette. Depuis, le malade est stabilisé mais une reprise évolutive est toujours possible.

Conclusion : Amélioration d'ensemble et stabilisation.

OBSERVATION N° 24

Poi... Henri, 48 ans. La découverte de la tuberculose remonte à novembre 1955 mais le malade a consulté tardivement. La radiographie montre des lésions bilatérales importantes : évidemment complexe du sommet gauche, cavité axillaire droite, image réticulée avec plages claires suspectes du sommet droit. La chimiothérapie classique est instituée mais après plusieurs mois est très mal supportée. L'état général est médiocre, les images identiques et la bacilloscopie positive. On décide alors l'administration de *Cyclosérine seule*. Actuellement, après 56 semaines de traitement (220 grs de Cyclosérine), la cavité droite n'est plus affirmable même sur les tomographies et les lésions du sommet gauche se détergent. L'état général est excellent (+ 7 kgs) et l'examen de crachats négatif (examen direct). Le traitement est poursuivi.

Conclusion : Amélioration d'ensemble.

OBSERVATION N° 13

LEG... Jeannine, 26 ans. En septembre 1955 découverte d'une tuberculose dans le champ pulmonaire droit. Un traitement antibiotique n'empêche pas une large cavité sous claviculaire de s'accroître et en mai 1956 la malade est opérée: (lobectomie supérieure droite, segmentectomie interne moyenne, énucléation d'un nodule dans le Nelson) puis rentre chez elle. En juin 1957, la bacilloscopie est à nouveau positive et la radiographie montre une opacité suspecte sous claviculaire droite dans le lobe inférieur réexpandu. Les tomographies affirment la cavité. Deux mois d'antibiothérapie triple ne donnent aucun résultat. On note même l'apparition de quelques nodules flous dans la région sous claviculaire gauche. On décide alors l'administration de *Cyclosérine* associée à l'INH auquel le bacille est toujours sensible. En 24 semaines, la dose ingérée n'est que de 70 grs (la malade pesant à peine 50 kgs). L'état général est bien amélioré (+ 5 kgs) ainsi que les nodules sous claviculaires gauches. Mais état stationnaire à droite et bacilloscopie toujours positive. Depuis, la malade a subi une thoraco-plastie du sommet droit (7 côtes) et est actuellement en sanatorium.

Conclusion : Amélioration partielle.

(3) **Tuberculoses récentes : 13 malades.**

OBSERVATION N° 41

GUI... Alfred, 57 ans. Entre dans le service en octobre 1956 avec des lésions bilatérales qui, après un an de triple association antibiotique sont ramenées à une petite perte de substance sous claviculaire gauche. Mais l'expectoration est toujours positive. ce qui nous incite à commencer la *Cyclosérine seule*. Celle-ci est arrêtée au bout de 162 grammes (28 semaines de traitement). Gain pondéral de 4 kgs. L'expectoration est et demeure négative. Il n'existe plus à la radiographie que des images fibreuses et rétractiles des deux sommets. Depuis, reprise du travail. Il est prématuré de parler de guérison mais on peut considérer le malade comme stabilisé. Il n'est pas à l'abri d'un réveil tardif (5^e mois) et cobayes et cultures devront être pratiqués à plusieurs reprises.

Conclusion : Amélioration d'ensemble et stabilisation.

OBSERVATION N° 39

PRO... Gilberte, 28 ans. Tuberculose révélée en janvier 1956 par une hémoptysie. Existence d'un infiltrat ulcéré sous claviculaire droit. Cinq mois plus tard, après 61 perfusions

de PAS + INH et 52 grs de Didromycine, s'installe une intolérance grave aux antibiotiques majeurs. L'image cavitaire droite est toujours visible. La malade refuse la création d'un pneumothorax d'où utilisation de la Cyclosérine (0 g 75 par jour). 40 semaines plus tard, après 250 grs de Cyclosérine bien supportée, la cavité s'est rétractée en une petite densification stellaire qui se maintient immuable depuis un an. Cette malade est suivie en clientèle par le médecin phthisiologue du Centre qui lui fait régulièrement pratiquer tubages, cultures et inoculations, toujours négatifs depuis sa sortie du Service il y a un an.

Conclusion : Amélioration d'ensemble.

OBSERVATION N° 32

DUB... Simone, 25 ans. Découverte de la tuberculose en octobre 1956 au cours d'un examen prénatal. Bacilloscopie positive. Etat général médiocre. Infiltration non homogène du champ pulmonaire gauche avec cavité axillaire supérieure (pièce de 5 francs). On décide l'administration de *Cyclosérine seule*. Deux mois plus tard (45 grs de Cyclosérine) la seule amélioration porte sur l'état général et le poids (+ 6). Mais même image radiologique, *vitesse de sédimentation toujours très accélérée* et bacilloscopie positive. On continue la Cyclosérine en lui associant PAS et Streptomycine, puis six mois plus tard on crée un pneumothorax devant la persistance d'une petite cavité. Actuellement la malade est rentrée chez elle et se fait insuffler régulièrement. Les bacilloscopies sont négatives et l'état général excellent.

Conclusion : Amélioration très partielle.

OBSERVATION N° 20

GAU... Henriette, 35 ans. Entre dans le Service en août 1957. Pèse 47 kgs. Bacilloscopie positive : système cavitaire très important para hilaire droit et densification ulcérée axillaire supérieure gauche. Après sept de mois de triple association (PAS, INH, Streptomycine), bacilloscopie toujours positive. La malade pèse 64 kgs. Réduction radiologique considérable des ulcérations mais persistance d'images non homogènes à droite. Echec d'un pneumothorax. On arrête les perfusions de PAS (160) auquel le bacille est devenu résistant et on associe la *Cyclosérine* à la *Streptomycine* (en a déjà reçu 104 grs) et à l'INH. Après 11 semaines de traitement (50 grs Cyclo, 22 grs Streptomycine + INH), très nette amélioration radiologique et bacilloscopie négative. Gain pondéral de 8 kgs. La malade rentre chez elle sur sa demande. Deux mois de recul ne permettent qu'une *Conclusion : Amélioration d'ensemble.*

OBSERVATION N° 10

Dou... Henri, 19 ans. Découverte de la tuberculose au Centre de présélection de Guingamp en octobre 1957. Images réticulo-nodulaires polymorphes des deux champs pulmonaires. Densification des deux lobes supérieurs avec multiples foyers de ramollissement dont deux ulcérations nettes, sous claviculaire droite et sus-hilaire gauche. Après six mois d'antibiothérapie classique, important nettoyage mais bacilloscopie positive. On arrête les perfusions de PAS (162) + INH mal supportées et on commence la *Cyclosérine* associée à la *Streptomycine* (90 grs). 10 semaines plus tard, après 61 grs de Cyclosérine et 25 grs de Streptomycine, bacilloscopie négative, gain de 1 kg et la radiographie ne montre plus que des images très discrètes. Le malade part en sanatorium pour consolidation, avec le même traitement.

Conclusion : Amélioration d'ensemble.

RÉSULTATS D'ENSEMBLE.

Ils ont été envisagés d'après :

L'ANCIENNETÉ DES LÉGIONS

Le groupe (1) comprenait 22 malades ayant pratiquement épuisé les antibiotiques usuels. La découverte de la Cyclosérine a suscité chez eux l'enthousiasme et ceux qui s'y montrèrent intolérants enviaient leurs camarades qui pouvaient la supporter et en tirer quelque amélioration. Ils observèrent scrupuleusement, au moins au début du traitement, la cure de repos, négligée depuis longtemps, désespérés qu'ils étaient de ne plus voir leur état s'améliorer, 19 d'entre eux reçurent la Cyclosérine seule, 3 en association (2 avec l'INH, 1 avec la Streptomycine). Nous n'avons obtenu que 7 améliorations d'ensemble, soit 31,8 %, portant à la fois sur l'état clinique, biologique, bactériologique, radiologique, 11 améliorations partielles, soit 50 % ; pourcentages importants si l'on considère l'état initial de ces malades. Ce groupe nous fournit également le plus gros pourcentage d'aggravations et d'incidents mais beaucoup de ces malades étaient au-dessus de toute thérapeutique.

Le groupe (2) comprenait 9 malades déjà traités depuis plus d'un an. Leurs lésions, bilatérales pour la plupart, avaient souvent nécessité une intervention chirurgicale. C'est dire qu'elles étaient parfois très remaniées et certaines même s'aggravaient sous antibiothérapie. L'apparition de la Cyclosérine fut également bien accueillie par eux, leur faisant entrevoir une guérison plus proche. 6 reçurent la Cyclosérine seule, 3 en

Utilisation de la Cyclosérine seule

GROUPE	Total	Améliorations d'ensemble		Améliorations partielles		Pas de résultat		Aggravations		Incidents	
Groupe 1. .	19	5	26,3 o/o	10	52,6 o/o	2	10,5 o/o	2	10,5 o/o	6	31,6 o/o
Groupe 2. .	6	3	50 o/o	1				2	33,3 o/o	2	33,3 o/o
Groupe 3. .	4	2	50 o/o	2	50 o/o						

Utilisation de la Cyclosérine associée

GROUPE	Total	Améliorations d'ensemble		Améliorations partielles		Pas de résultat		Aggravations		Incidents	
Groupe 1. .	3	2	66,7 o/o	1		1					
Groupe 2. .	3			2	66,7 o/o	2					
Groupe 3. .	9	5	55,5 o/o	3		22,2 o/o		1		2	

Associations avec la Cyclosérine

Traitement	Total	Améliorations d'ensemble		Améliorations partielles		Pas de résultat		Aggravations		Incidents	
Cyclosérine .	29	10	35,6 o/o	12	41,4 o/o	3	9,6 o/o	4	13,8 o/o	8	27,6 o/o
Cy. + INH .	7	2	28,9 o/o	2	28,6 o/o	2	28,6 o/o	1		2	28,6 o/o
Cy. + Strepto	3	2	66,7 o/o	1							
Cy. + Strept + INH	2	2	100 o/o								
Cy. + PAS + INH .	2	1		1							
Cy. + Isorlione .	1			1							

association (2 avec l'INH, 1 avec PAS + INH). Au total 3 améliorations d'ensemble, soit 33,3 % et 3 améliorations partielles.

Le groupe (3) comprenait 13 tuberculoses récentes réagissant bien à la triple association antibiotique. La Cyclosérine fut associée à leur traitement ou prescrite seule, soit que les antibiotiques fussent mal supportés (Observations n^{os} 10, 39), soit que, après une cure assez longue d'antibiotiques l'expectoration fût toujours positive (Observations n^{os} 21, 41). Une seule malade (Observation n^o 32) fut mise à la Cyclosérine dès son entrée dans le Service. Pour ce dernier groupe nous avons obtenu 7 améliorations d'ensemble soit 53 % et 3 amé-

liorations partielles. Mais les autres antibiotiques en sont peut-être plus responsables que la Cyclosérine. De toute façon, si l'on compare les observations 32 et 39, une notion importante se dégage, c'est que la Cyclosérine ne semble agir efficacement que sur des lésions préalablement modifiées par les antibiotiques usuels, ce qui avait déjà été signalé par POULET et GUBLER.

Sur 44 malades nous avons obtenu au total 17 améliorations d'ensemble et 17 améliorations partielles ce qui donne un pourcentage d'amélioration de 77 %. Ce pourcentage est celui de RAVINA et PESTEL, nettement supérieur à ceux de MORVAN et SAINT-PIERRE, ZAFFRAN, CORNET et TOUBOUL, mais surtout celui de VERAN et Coll. qui indique 70 % d'échecs et d'aggravations. Il faut cependant tenir compte de deux faits :

1° Pour beaucoup d'auteurs, RAVINA est très optimiste.

2° Cette critique peut également nous être adressée (certaines de nos améliorations partielles ne comportant qu'un gain pondéral, ou une négativation de l'expectoration, parfois passagère). Aussi est-il plus honnête de ne tenir compte que de nos améliorations d'ensemble, soit 17 cas sur 44, ce qui ramène notre pourcentage d'amélioration à 40 %.

LA CONDUITE DU TRAITEMENT

Si l'on se reporte aux tableaux précédents, les notions suivantes se dégagent :

Si la Cyclosérine en association avec d'autres antibiotiques ne semble pas donner de résultats supérieurs à la Cyclosérine seule, du moins faut-il signaler qu'elle paraît beaucoup mieux supportée déterminant moins d'aggravations et d'incidents, 13,3 % contre 27,5 %.

Il est bien entendu que pour tout malade soumis à une association entre Cyclosérine et autre antibiotique, une sensibilité préalable à cet antibiotique avait été demandée. Par contre, comme nous l'avons déjà signalé, elle ne fut pas toujours faite pour la Cyclosérine. Tout au moins pour les malades traités fin 1956-début 1957.

En ce qui concerne les associations possibles, il nous semble difficile de tirer des conclusions de nos chiffres, *le nombre de malades traités étant insuffisant*. En effet, c'est avec l'association Cyclosérine-INH que nos résultats sont les moins bons, contrairement à ce qu'ont signalé la majorité des auteurs. Sur 7 malades nous notons 2 améliorations d'ensemble (28,6 %), 2 améliorations partielles (26,6 %), 2 états stationnaires, 2 incidents, 1 aggravation, soit 43 % d'échec. L'INH étant lui aussi, bien souvent cause d'accidents nerveux, son association avec

la Cyclosérine n'est peut-être pas aussi souhaitable que certains l'ont dit. L'association qui nous *paraît* la meilleure est la suivante :

Cyclosérine : 1 g/jour en 4 prises.

Phénobarbital : 10 cg/jour (5 cg matin et soir).

Streptomycine : 2 grs/semaine.

LA DUREE DU TRAITEMENT

Durée du T (en semaines)	Nombre des	Améliorations d'ensemble	Améliorations partielles	Pas de résultat	Aggravations	Incidents
T = 2 sem. .	2			2 100 %		2 100 %
2 < T < 8	9	2 22,2 %	3 33,3 %	1	3 33,3 %	4 44,4 %
9 < T < 16	11	3 27,3 %	7 63,6 %		1	2 18,2 %
17 < T < 32	12	6 50 %	4 33,3 %	1	1	2 16,7 %
T > 32 . . .	10	6 60 %	3 30 %	1		

Ce tableau est suffisamment évocateur. C'est au début du traitement que la Cyclosérine donne les moins bons résultats et le maximum d'incidents. Passé un certain délai et à condition d'observer certaines précautions, elle est très bien supportée. Nous rejoignons les conclusions de la majorité des auteurs. Notre pourcentage d'incidents tombe de 100 % à 16,7 % et celui des aggravations de 33,3 % à 8,3 %. Inversement, celui des améliorations d'ensemble passe de 22,2 % à 60 %.

LA COURBE PONDERALE — LA BACILLOSCOPIE LA RADIOGRAPHIE

Poids

	Nombre de malades	Gains	Sans changement	Pertes	Pourcentage Amélioration
Cyclo seule	29	21	6	2	72,4 %
Cyclo assoc	15	10	5		66,7 %
Total . .	44	31	11	2	70,5 %

Bacilloscopies

	Nombre de malades	Négativation	Sans changement	Aggravations	Pourcentage Amélioration
Cyclo seule	29	12	17		41,4 %
Cyclo assoc	15	8	7		53,3 %
Total . .	44	20	24		45,5 %

Radios

	Nombre de malades	Amélioration	Sans changement	Aggravations	Pourcentage Amélioration
Cyclo seule	29	15	11	3	51,7 %
Cyclo assoc	15	8	6	1	53,3 %
Total . .	44	23	17	4	52,3 %

L'analyse de nos travaux rejoint, par les résultats, ceux de nombreux auteurs parmi lesquels nous ne citerons que : EPSTEIN, RAVINA, FARRANDO, LE LOURD. La Cyclosérine est très efficace sur l'état général et la courbe pondérale qui ont une évolution parallèle. Nous avons noté un gain de poids dans 31 cas sur 44 la moyenne s'établissant autour de 5 kgs, mais certains ayant atteint 16 kgs. Ce gain s'acquiert en général au cours des premiers mois de traitement.

L'action de la Cyclosérine sur la négativation de l'expectoration n'est pas moins nette mais les résultats des auteurs diffèrent quant au pourcentage. Pour RANDALL, 60 % ; DUCLAP, 63 % ; CHATONNIER, 56,5 % ; CANTEGRIL, 6 % seulement. Pour nous, 45,5 %. Ce pourcentage est relativement élevé mais nous devons signaler que ces négativations à l'examen direct n'ont pas toujours été confirmées par les cultures, 5 d'entre elles revenant ultérieurement positives.

L'action de la Cyclosérine sur les images radiologiques est moins constante mais, comme nous l'avons déjà signalé, et POULET, GUBLER avant nous, le maximum d'action de la Cyclosérine semble être obtenu chez les malades qui ont été préalablement traités par l'antibiothérapie classique en triple

association. Là aussi les pourcentages sont variables allant de 75 % d'amélioration (EPSTEIN, RAVINA) à 45 % (POULET), 15 % (WARNERY et Coll.), 5 % (VERAN qui, sur 64 malades, obtint 3 guérisons, 33 résultats nuls, 12 aggravations). Notre chiffre de 52,3 % ne nous paraît pas déplacé, *compte tenu de sa seule signification d'amélioration radiologique ET NON PAS de l'obtention d'une image de guérison.*

LES INCIDENTS CONSTATÉS

Dans l'ensemble, la tolérance a été bonne. Sur 44 malades, on note 10 incidents soit 22,7 %. Par prudence le traitement fut interrompu chaque fois, mais dans 4 cas, il a pu être repris ultérieurement à doses plus faibles et fut cette fois bien supporté. Dans l'ensemble nous n'avons eu que des incidents bénins mais nous rappelons que dès le début du traitement nous prescrivions systématiquement 10 cg de phénobarbital. Nous n'avons jamais recouru aux tranquillisants qui, d'après E. BERNARD et ISRAEL, accroissent notablement la tolérance des malades.

Le tableau ci-dessous montre les troubles constatés. Parmi les accidents neuro-psychiatriques observés, on note surtout des troubles du comportement, soit à type d'excitation (Observation n° 25) soit à type de dépression (Observations n°s 1 et 15). Mais les incidents les plus fréquents consistèrent en céphalées (8 cas), vertiges (7 cas), paresthésies (5 cas).

Observations	Début des troubles		Anté-cédents	TROUBLES OBSERVÉS									Devenir de ces cas
	Dates semaines	Doses grammes		Radical Ethyl	Som-nolence	Insomnie	Céphalées	Vertiges	Dépression	Excitation	Parés-thésies	Divers	
1	6	30	× ×		×		×		×				Tentative suicide
4	12	70					×	×					Toujours traitement
7	3	10	× × ×			×	×						Décès
12	4	15	× × ×	×							×		Décès
15	28	140	×				×	×	×		×		Toujours traitement
22	4	7	× × ×	×			×	×			×	×	Décès
25	2	10	×				×	×		×			Toujours traitement
26	2	10	× × ×				×	×			×		» »
27	13	85	× ×			×						×	» »
38	25	100					×	×			×		Décès

D'autres troubles ont été constatés, oculaires en particulier, à type de picotements. Mais nous n'avons jamais observés de troubles digestifs. Si l'on considère la date d'apparition des troubles, elle est moins précoce que ne le signalent LEVI-VALENSI, POULET et GUBLER. On ne retrouve pas entre autres cette dose critique de 7 grs. Mais LEVI-VALENSI utilisait d'emblée 1 g/jour de Cyclosérine et sans association barbiturique. Nous sommes cependant d'accord avec POULET et GUBLER en ce qui concerne les accidents tardifs (Observations n^{os} 4, 15, 27) à savoir que leur disparition, lorsque le traitement est abandonné, semble bien prouver qu'il s'agit là d'un processus d'intoxication dû à l'accumulation du produit.

L'alcoolisme joue-t-il un rôle comme facteur déclenchant ou aggravant ? Oui, pour TESSIER, BROUET et CHRETIEN, BRUN, VALLIER. Non, pour DASTUGE, GUYOTAT, ROUTIER. VERAN pense que l'éthylisme joue un rôle fâcheux, mais non prédominant. Quant à nous, si nous trouvons 23 éthyliques notoires sur 44 malades, soit 50 %, ce pourcentage passe à 80 % pour les malades ayant présenté des troubles. Nous ne pouvons en conséquence que répondre oui à la question posée.

Nous n'avons observé qu'un accident majeur que nous relatons.

OBSERVATION N^o 1

MAR... Camille, 50 ans. Début de la tuberculose en septembre 1955. Opacités diffuses de la plage pulmonaire gauche avec importante densification axillaire et cavité sous claviculaire. Traité pendant un an par antibiothérapie triple en association ainsi qu'un pneumothorax gauche puis un pneumo-péritoine. On constate alors une amélioration des opacités et la cavité sous claviculaire gauche a diminué. On commence la Cyclosérine seule. Elle est arrêtée quelques jours au bout de 5 semaines (28 grammes) pour troubles mineurs puis reprise 2 jours plus tard. Tentative de suicide au bout de 2 grammes (soit à 30 grammes en tout) nécessitant son internement pendant quelques mois. Depuis, le malade a fait un séjour en sana. Il est actuellement stabilisé.

CHAPITRE IV

CONCLUSIONS

Rappelons tout d'abord les réserves signalées précédemment et qui concernent d'une part notre manque de recul pour les résultats obtenus, d'autre part l'absence d'examen bactériologique sérieux (cultures, cobayes) lorsque les malades ont quitté le Service et poursuivent leur traitement à domicile. A signaler également que nous n'avons obtenu qu'une guérison actuellement affirmable (Observation n° 19).

Ceci dit, dans la mesure où une expérimentation ne portant que sur 44 malades présente quelque valeur, nous pouvons tirer de cette étude les conclusions suivantes :

1) Le rôle de la Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose est loin d'être négligeable. Nous l'avons utilisée avec succès sur des tuberculoses anciennes, améliorant l'état général avec gain pondéral, négativant l'expectoration et amenant, sinon la guérison, du moins la stabilisation de lésions résistantes aux autres thérapeutiques.

2) Sur les tuberculoses récentes elle nous semble exiger, pour agir avec efficacité, une imprégnation préalable des lésions par les autres antibiotiques. Elle constitue donc le meilleur produit de remplacement actuel en cas d'intolérance ou de résistance microbienne à la Streptomycine, à l'INH et au PAS.

3) Son action avec un antibiotique usuel diminuerait la fréquence des incidents mais contrairement aux opinions les plus émises, elle ne nous a pas paru s'allier favorablement à l'INH, la meilleure association nous paraissant être :

Cyclosérine : 1 grs/jour.

Streptomycine : 2 grs/semaines.

4) La conduite du traitement exige une posologie progressive et une répartition de la dose quotidienne ainsi que la prescription de Phénobarbital dès le début du traitement. Cette façon de procéder accroît la tolérance des malades et limite les incidents.

5) Ceux-ci, favorisés par l'alcoolisme, furent moins graves et moins nombreux que les publications précédentes ne le laissaient craindre. Ils semblent relever d'un processus d'intoxication dû à l'accumulation du médicament et cessent après diminution des doses ou arrêt du traitement. Dans bien des cas celui-ci peut-être repris ultérieurement sans danger de récurrence.

La Cyclosérine mérite donc d'être classée parmi les médicaments antibacillaires.

TABEAU RECAPITULATIF

Obs.	Age	Sexe	Avant Cyclosérine				Traitement		Résultats après Cyclosérine									
			T. récentes	T. traitées depuis plus d'un an	T. chroniques	Ethylisme	Durée (semaines)	Dose (grammes)	Associations	Etat général	Bacilloscopie			Poids	Rg et Tomos	Incidents	Aggravations	
1	50	M		+		+	+	6	30		AM	+	+	N	+ 3	ES	+	
2	36	M			+			30	200		AM	+	+	N	+ 6	AM		
3	46	M		+		+	+	28	120	PAS-INH	AM	+	+	+	+ 9	ES		
4	53	M			+			12	70		ES	+	+	+	+ 6	AM	+	
5	46	M			+			10	60		AM	+	+	+	+ 1.5	ES		
6	59	M		+		+	+	12	40		AG	+	+	+	+ 2	AG		+
7	60	M				+	+	3	10		AG	+	+	+	0	AG	+	+
8	49	M	+					8	40	INH	AG	+	+	+	0	AG		+
9	43	M			+	+	+	16	52		AM	+	+	+	+ 5	AM		
10	19	M	+					10	61	Strep.	AM	+	+	N	+ 1	AM		
11	43	M			+	+	+	52	250	INH	AM	+	+	N	+ 7	AM		
12	56	M			+	+	+	4	15		AG	+	+	+	9	ES	+	+
13	26	F		+				24	70	INH	AM	+	+	+	+ 5	AM		
14	40	M			+	+	+	8	25		AM	+	+	N	+ 2	AM		
15	59	M			+	+	+	28	140		AM	+	+	+	+ 1	ES	+	+
16	64	M			+	+	+	68	416		AM	+	+	+	+ 5	AM		
17	62	M						20	Strep.	AM	+	+	+	N	0	AM		

20	32	F	+					11	50	Strep.-INH	AM	+	+	N	+ 8	AM
21	55	M		+				9	53		AM	+	+	N	+ 13	AM
22	41	M		+	+	+	+	4	7		ES	+	+	+	0	ES
23	64	M	+		+			6	28	Strep.-INH	AM	+	+	N	+ 2	ES
24	48	M		+	+	+		56	220		AM	+	+	N	+ 7	AM
25	36	M	+		+			2	16	INH	ES	+	+	+	0	ES
26	52	M	+		+	+	+	2	10	INH	ES	+	+	+	0	ES
27	58	M		+	+	+		13	85		AM	+	+	+	+ 8	ES
28	56	F		+				58	220	INH	AM	+	+	N	+ 4	ES
29	48	M	+		+			28	143	Isorilone	AM	+	N	N	+ 3	ES
30	47	F	+					20	110	PAS-INH	AM	+	+	N	+ 7	AM
31	48	M		+				21	105	Strep.	AM	+	+	N	+ 1	AM
32	25	F	+					8	43		AM	+	+	+	+ 6	ES
33	49	M		+	+			52	100		AM	+	+	+	0	ES
34	38	M	+					15	95		AM	+	+	N	+ 3	ES
35	49	M		+	+			25	135		AM	+	+	N	+ 3	AM
36	49	F						52	200		AM	+	+	+	0	AM
37	65	M		+	+			50	250		AM	+	+	N	+ 2	AM
38	37	M		+				25	100		ES	+	+	N	- 3	AG
39	28	F	+					40	250		AM	+	N	N	+ 9	AM
40	47	F		+				36	150		AM	+	+	N	+ 0.5	AM
41	57	M	+		+			28	162		AM	+	+	N	+ 4	AM
42	26	M						32	190		AM	+	+	+	+ 6	AM
43	45	F		+				40	170		AM	+	+	N	0	ES
44	25	M		+				12	50		ES	+	+	+	+ 1	ES

AM : Amélioration — AG : Aggravation — ES : Etat stationnaire — + Positif — N : Négatif

BIBLIOGRAPHIE

- R.C. ANDERSON, H.M. WORTH, J.S. WELLES, P.N. HARRIS and K.K. CHEN. — « Pharmacology and Toxicology of Cycloserine ».
Antibiotics and Chemotherapy, vol. 6, n° 5, p. 360-368, 1956.
- W.R. BARCLAY and H. RUSSE. — « The in vitro action of Cycloserine on Mycobacterium Tuberculosis ».
American Review of Tuberculosis, vol. 72, p. 236-241, 1955.
- E. BARRÉ et A. DANRIGAL. — « Accidents hémorragiques anémiques et œdémateuse au cours du traitement par la Cyclosérine ».
Revue de la Tuberculose, T. 21, n° 11, novembre 1957, p. 1261-1263.
- A. BRETON, A. TACQUET, B. GAUDIER et M. BEAUSSART. — « Premiers résultats de l'utilisation de la Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose initiale de l'enfant ».
Communication à la Société de Pédiatrie, 19 juin 1956 in : *Archives Françaises de Pédiatrie*, 1956, T. XIII, n° 9, p. 1004-1011.
Presse Médicale, n° 58, p. 1364, 28 juillet 1956.
- J. BRUN, J. VALLIER, M. BIOT et J.-C. KALB. — « La Cyclosérine. Documentation expérimentale et clinique ».
La Revue lyonnaise de Médecine, mars 1957, T. VI, n° 5, p. 237-246.
- E. CANTEGRIL, A. CANTEGRIL, F. SARDA, M. CARTON, F. DEBAUGES. — « Un antibiotique nouveau dans le traitement de la tuberculose : la Cyclosérine (19 observations) ».
Toulouse Médical, n° 1, janvier 1957, p. 11-43.
- F. CHATONNIER, M.-Th. CHATONNIER-ROQUELAURE, M. FOURMENT. — « Cyclosérine et tuberculose humaine. Premières impressions ».
Journal de Pneumo-Phthisiologie de l'A.F.N., T. VI, n° 1, 1957, p. 25-29.
- J. CHENEBAULT. — « Une nouvelle médication antituberculeuse : la Cyclosérine ».
Maroc Médical, n° 380, janvier 1957, p. 10-12.
- P. COLETOS, E. ORIOU, N. DE REGEL. — « Etude de la sensibilité de mycobacterium tuberculosis à la Cyclosérine et méthode de titrage in vitro ».
Annales de l'Institut Pasteur, juillet 1957, tome 93.

- P.J. COLETSOS, J. BRETEY, M.T. LAROCHE, E. ORION, N. DE RECEL.
— « La Cyclosérine chez le chimpanzé, le M. rhésus, le cynocéphale, le papion et les animaux usuels de laboratoire ».
Revue Tuberculose, T. XXI, n° 1, p. 1234-40, (nov. 57).
- G.M. CONZELMAN. — « Excretion and Metabolism of D-4-amino-3-isoxazolidone (Cycloserine) by the Rhesus Monkey ».
Antibiotics and Chemotherapy, vol. 5, n° 8, p. 441-447, août 1955.
- MM. CUMMINGS, R.A. PATNODE and P.C. HUDGINS. — « Effecte of Cycloserine on Mycobacterium tuberculosis in vitro ».
Antibiotics and Chemotherapy, vol. 5, n° 4, avril 1955.
- G. DUMON, J. TARRANGER et M^{me} M.-Th. GABRIEL. — « Expérience de la Cyclosérine ».
Revue de la Tuberculose, T. 21, n° 11, novembre 1957, p. 1225-1227.
- I.G. EPSTEIN, K.G.S. NAIR and L.J. BOYD. — « Cycloserine, a new antibiotic, in the treatment of human pulmonary tuberculosis : a preliminary report ».
Antibiotic Medicine, vol. 1, n° 2, p. 80-93, février 1955.
- I.G. EPSTEIN, K.G.S. NAIR et L.J. BOYD. — « Traitement de la tuberculose humaine par des thérapeutiques associées comportant la D-Cyclosérine ».
15^e Conférence de la Veteran Administration, St-Louis, Missouri, février 1956. Non publié.
- I.G. EPSTEIN, K.G.S. NAIR and L.J. BOYD. — « The treatment of Human Pulmonary Tuberculosis with Cycloserine : Progress report ».
Diseases of the Chest, vol. 29, n° 3, p. 241, mars 1956.
Revue de la Tuberculose, T. XX, n° 4, avril 1956, p. 440.
- I.G. EPSTEIN, K.G.S. NAIR, L.D. BOYD, P. AUSPITZ. — « Cyclosérine Isoniazide combination therapy in origin cases of pulmonary tuberculosis ».
Diseases of the chest, vol. XXXIII, n° 4, p. 371-81, avril 1958.
- I.G. EPSTEIN, K.G.S. NAIR and L.J. BOYD. — « The treatment of human tuberculosis with Cycloserine : a year's progress ».
Antibiotics Annual, 1955-1956, p. 141-147.
- Jacques FARRANDO. — « Contribution à l'étude du traitement de la tuberculose pulmonaire par la Cyclosérine ».
Thèse, Bordeaux, 1957.
- EL GHARBI, A. CHARRAD et M. FERRADI. — « Traitement de la tuberculose par la D. Cyclosérine ».
Tunisie Médicale, n° 6, juin-juillet-août 1957, p. 519-529.

- C. GERNIEZ-RIEUX et A. TACQUET. — « Action de la Cyclosérine sur la tuberculose expérimentale du cobaye et du lapin ». *Annales de l'Institut Pasteur*, T. 91, n° 5, novembre 1956, p. 623-630.
- V. GUILLON, J. LUCAS, VERCELETTO, M^{lle} BARBOUX. — « La Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire ». *Ouest Médical*, n° 18, 25 septembre 1957, p. 603-608.
- J. GUYOTAT et J. ROUTIER. — « Les Manifestations neuro psychiatriques au cours des traitements par Cyclosérine ». *La Semaine des Hôpitaux*, 1957, n° 24, p. 1543-1545.
- R.L. HARNED, P.H. HIDY and E.K. LA BAW. — « Cycloserine. 1 - A preliminary report ». *Antibiotic Medicine*, vol. 1, n° 4, p. 204-205, avril 1955.
- R.D. HERROLD et Coll. — « La Cyclosérine dans les infections urinaires rebelles ». *Antibiotic Medicine*, 1955, 1, 665, in : *Nouveautés Médicales*, vol. 5, n° 4, p. 191-192, avril 1956.
- P.H. HIDY, E.B. HODGE, V.V. YOUNG, R.L. HARNED, G.A. BREWER, W.F. PHILIPPS, W.F. RUNGE, H.E. STAVELY, A. POHLAND, H. BOAZ, H.R. SULLIVAN. — « Structure and Reactions of Cycloserine ». *Journal of the American Chemical Society*, vol. 77, p. 2345, 1955.
- P.C. HUDGINS, R.A. PATNODE and M.M. CUMMINGS. — « The effect of Cycloserine on growing and resting tubercle bacilli ». *The American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, vol. 72, n° 5, p. 685-686, novembre 1955.
- A. JARNIOU, A. MOREAU, CHAMBATTE, GARRIEOU et ENJALBERT. — « La Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire ». *Revue de la Tuberculose*, T. 21, n° 11, novembre 1957, p. 1154-1160.
- L.R. JONES. — « Colorimetric Determination of Cycloserine, a new antibiotic ». *Analytical chemistry*, vol. 28, p. 39, janvier 1956.
- B. KREIS. — « Premiers résultats cliniques et premières recherches expérimentales concernant l'action de la Cyclosérine ». *Symposium sui nuovi farmaci antitubercolari*, Milano, 16, 17 novembre 1956, vol. 2, année 1956, p. 676-678.
- R. LE LOURD, F. LE LOURD et J.-P. CLARAC. — « Cyclosérine et tuberculose pulmonaire ». *Journal de la Médecine de Bordeaux et du S.-O.*, 1957, n° 3, p. 316-381.

- W. LESTER Jr, A. SALOMON, A.F. REIMANN, E. SHULRUFF and G.S. BERG. — « Cycloserine therapy in tuberculosis in humans ». *The American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, vol. 74, n° 1, p. 121-127, juillet 1956.
- A. LEVI-VALENSI, M. POROT, P. LEONARDON, R. DALET, J. MIGUERES. — « Les accidents neuro-psychiatriques survenant chez les tuberculeux traités par la Cyclosérine ». *Annales médico-psychologiques*, T. II, n° 5, p. 899-923, décembre 1957.
- A. LEVI-VALENSI, C. MOLINA, J. MIGUERES, R. DALET et R. SARFATI. — « Essai de traitement de 60 tuberculeux pulmonaires par la seule Cyclosérine ». *Journal de Pneumo-Phthisiologie de l'A.F.N.*, T. VI, n° 1, 1957, p. 9-13.
- J. MORICEAU-BEAUCHANT, P. DUSOUIL et VINET. — « Cyclosérine et cervico hachialgies ». *Presse médicale*, 65, n° 67, p. 1509.
- J. MORIGHAU-BEAUCHANT, DUSOUIL et VINOT. — « Cyclosérine et algies cervico-hachiales ». *Thérapie* (1958), XIII, n° 2, p. 212-214.
- R.F. MORTON, M.H. Mac KENNA and E. CHARLES. — « Studies on the absorption, diffusion and excretion of Cycloserine ». *Antibiotics Annual*, 1955-1956, p. 169-172.
- R. MORVAN et SAINT-PIERRE. — « Les résultats de la Cyclosérine ». *Communication à la Société Française de la Tuberculose* (séance du 8 décembre 1956), in : *Presse Médicale*, 1957, vol. 65, n° 6, p. 114.
- M.G. MULINOS. — « Cyclosreine : an antibiotic paradox ». *Antibiotics Annual*, 1955-1956, p. 131-135.
- F.J. MURRAY. — « A Pilot study of Cycloserine toxicity ». *Fifteenth Veterans Administration-Army-Navy Chemotherapy Conference*. St-Louis, Missouri, février 1956, in : *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, vol. 74, n° 2, p. 196-209, août 1956.
- N.D. MUON, J. LEPLAIDEUR et G. BENOIT. — « A propos de 160 cas de traitement par Cyclosérine aux sanas de Villiers-sur-Marne ». *Revue de la Tuberculose*, T. 21, n° 11, novembre 1957, p. 1254-1260.
- K.G.S. NAIR, I.G. EPSTEIN, F. LOBAIDO. — « Transactions of the 16 th conference on the chemotherapy of tuberculosis ». *Février* 57, p. 54-56.

- K.G.S. NAIR, I.G. EPSTEIN, H. BARON and M.G. MULINOS. — « Absorption, distribution and excretion of Cycloserine in man ». *Antibiotics Annual*, 1955-1956, p. 136-140.
- M. OURY. — « La Cyclosérine. Nouvelle médication antibacillaire ». *Revue du Praticien*, T. 7, n° 3, 21 janvier 1957, p. 317-322.
- R.A. PATNODE, P.C. HUDGINS and MM. CUMMINGS. — « Further observations on the effect of Cycloserine on tuberculosis in guinea pigs ». *The American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, vol. 72, n° 6, p. 856-858, décembre 1955.
- Bernard POTOINE. — « Contribution à l'étude clinique et électroencéphalographique de l'action de la Cyclosérine ». *Thèse*, Paris, 1957.
- J. POULET et J.-P. GUBLER. — « Résultats et accidents observés au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire par la Cyclosérine ».
- A. RAVINA, M. PESTEL, P. ELOY, R. ALBOUY and M. REY. — « First clinical results obtained with Cycloserine in the treatment of human tuberculosis ». *Antibiotics Annual*, 1955-1956, p. 148-152.
- A. RAVINA et M. PESTEL. — « Traitement de la tuberculose humaine par la Cyclosérine ». *La Presse Médicale*, vol. 64, n° 53, p. 1241-1245, 4 juillet 1956.
- A. RAVINA et M. PESTEL. — « Une nouvelle médication antibiotique et antituberculeuse: la Cyclosérine ». *La Presse Médicale*, vol. 63, n° 79, p. 1637-1639, 26 novembre 1955.
in : *La Vie Médicale*, n° 1, p. 103, janvier 1956.
- A. RAVINA et M. PESTEL. — « Etude de 85 cas de tuberculose pulmonaire traitée par la Cyclosérine. Indications et résultats ». *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux*, 4^e série, 72^e année, n° 19-20, 1956, p. 620-628.
- A.D. RENZETTI, K.W. WRIGHT, J.H. EDLING and P. BUNN. — « Clinical bacteriologic and pharmacologic observations upon Cycloserine ». *The American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, vol. 74, n° 1, p. 128-135, juillet 1956.
- A. RAVINA. — « Un nouvel antibiotique : la Cyclosérine ». *La Presse Médicale*, vol. 63, n° 26, p. 532, 9 avril 1955.
in : *Instantanés Médicaux*, n° 6, 11^e série, p. 248, 14 mai 1955.

Annales de Médecine Praticienne et Sociale, n° 139, p. 17, juillet 1955.

La Vie Médicale, n° 9, p. 1023, septembre 1955 ; *Revue de la Tuberculose*, T. 19, n° 4, p. 485, 1955.

- M. ROUILLARD et M. LABÈGUERIE. — « Première expérience de traitement par la Cyclosérine dans les sanatoriums de Cambo ».

Bulletin médical de Cambo, XXI^e année, n° 74, 2^e trimestre 1957, p. 16-42.

- P. SIMONIN, G. DEREN et Coll. — « La Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire ».

Revue Médicale de Nancy, 1957, T. LXXXII, p. 631-638.

- E. SIVRIÈRE, S. PAGES et P. JIMENEZ-BRUNDELET. — « La Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire ».

Communication à la Société Française de la Tuberculose (séance du 8 décembre 1956), in : *Presse Médicale*, 1957, vol. 65, n° 6, p. 114-115.

- E. SIVRIÈRE, S. PAGES et P. JIMENEZ-BRUNDELET. — « Un nouvel antibiotique dans le traitement de la tuberculose : la Cyclosérine ».

Le Concours Médical, n° 3, 19 janvier 1957, p. 237-242.

- W. STEEKEN Jr and E. WOLINSKY. — « Cyclosérine : antituberculous activity in vitro and in the experimental animal ».

The American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases, vol. 73, n° 4, p. 539-546, avril 1956, in : *Revue de la Tuberculose*, T. XX., n° 4, p. 443, avril 1956.

- P. VERAN, Ch.-R. MOIGNETEAU, R. TRICHÉREAU, P. VERCELETTO et M^{lle} CREMET. — « La Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose cavitaires chronique ».

Revue de la Tuberculose, T. 21, n° 11, novembre 1957, p. 1160-1170.

- P. VERAN, C.R. MOIGNETEAU, R. TRICHÉREAU, P. VERCELETTO et M^{lle} CREMET. — « Cyclosérine et tuberculose cavitaires. Résultats d'une année d'expérience ».

La Presse Médicale, 8 mars 1958.

- X. — « Quelques nouveaux antibiotiques ».

La Gazette Médicale de France, T. 63, n° 2, 25 janvier 1956, p. 165-166.

- H. WELCH, L.E. PUTNAM and W.A. RANDALL. — « Antibacterial activity and Blood and urine concentrations of Cycloserine, a new antibiotic, following oral administration ».

Antibiotic Medicine, vol. 1, n° 2, p. 72-79, février 1955.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	11
CH. I : LA CYCLOSÉRINE	13
— Historique	13
— Absorption et excrétion	13
— Toxicité (aiguë et chronique)	14
— Action bactériostatique (germes banaux et bacille tuberculeux)	15
— Mode d'action	15
CH. II : INDICATIONS	16
— Malades étudiés	17
— Traitements antérieurs	17
— Antécédents	17
— Formes de tuberculose	18
— Conduite du traitement	18
CH. III : ETUDE CHIMIQUE ET RESULTATS	20
— Traitement par la Cyclosérine seule ou associée	20
— Tuberculoses chroniques	20
(7 Observations)	
— T. traitée depuis plus d'un an	23
(3 Observations)	
— Tuberculoses récentes	24
(5 Observations)	

— Résultats d'ensemble, d'après :	
— L'ancienneté des lésions	26
— La conduite du traitement	28
— La durée du traitement	29
— La courbe pondérale — La bacillos- copie — La radiographie	29
— Les incidents constatés	31
(1 Observation)	

CH. IV : CONCLUSIONS et TABLEAU RÉCAPITULATIF ..	33
Bibliographie	36



En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni, à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

